

## 論文審査の結果の要旨

Irradiation-induced premature cellular senescence involved in  
glomerular diseases in rats.

放射線照射によって誘導された細胞老化は  
糸球体病変の発症機序に関与する  
- ラットを用いた実験 -

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野  
大学院生 荒谷 紗絵

Scientific Reports. 2018 Nov 14;8(1):16812.

doi: 10.1038/s41598-018-34893-8.

近年『細胞老化』が様々な慢性臓器障害の進展に寄与することが報告されており、その一因として放射線による DNA 障害が報告されている。慢性腎臓病の進展にも『細胞老化』が関与しているという仮説のもとに放射線腎症モデルラットを作成し、放射線誘導による早期細胞老化と慢性腎臓病の関わりについて特に糸球体病変に注目しながら形態的・機能的に解析した。

研究は *in vivo* および *in vitro* 双方の検討から成っている。*In vivo* 実験として雄 DA ラットを用い片側腎臓に 18 Gy の放射線を照射し（照射腎）、反対側は遮蔽し対照とした。また非照射ラットも正常群として研究に供した。照射後 3、6、9 カ月目に体重、血圧測定ならびに採血尿を行うことで腎機能を評価、その後腎組織を採取し通常の組織評価と共に老化に関与するマーカーを評価した。*In vitro* の検討ではラット培養糸球体内皮細胞に放射線 20 Gy を照射し、細胞老化マーカーの mRNA、蛋白発現の変化および  $\gamma$  H2AX による DNA 障害に関して照射後 20 日目まで検討した。

*In vivo* 実験の結果、このモデルでは照射後 9 カ月目まで血圧、尿蛋白、血清 BUN 値が徐々にかつ有意に上昇し腎障害が出現した。腎病理像では照射腎において血栓性微小血管症や虚脱糸球体などの糸球体内皮細胞、上皮細胞の障害、中でも内皮細胞障害が強く見られた。しかし対照とした反対側の腎および非照射動物の腎では、これらの変化は見られなかった。老化に関する指標として、照射腎では SA- $\beta$  gal、p21 陽性の内皮および上皮細胞が出現した。また *in vitro* でも、放射線照射により SA- $\beta$  gal が陽性となり 20 日目まで時間経過とともに漸増した。また p21 の発現上昇、DNA 障害マーカーの発現を確認するなど、ラットでの糸球体内皮細胞障害と同様の所見が得られた。

以上、本研究は放射線腎症モデルラットにおいて糸球体細胞障害の様子を

『細胞老化』の観点から詳細に病理学的に検討した初めてのものである。特に内皮細胞障害が強く出現し『細胞老化』に関わるマーカーの発現変化も伴うことを mRNA、蛋白レベルで明らかにした点で新規性がある。慢性腎臓病は加齢と共に進行することも知られており、今後この分子を指標とした慢性腎臓病の新しい診断法や治療薬開発が進むこと可能性も期待される。

学位論文第 2 次審査では結果の解釈、特に虚脱糸球体の出現機序、実臨床における放射線による腎障害と本モデルとの関連性などを中心に慎重な質疑がなされた。また今後の研究発展性などについても深く討論がなされたが、いずれも的確な回答が得られた。以上のことから本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。

#### 最終試験の結果の要旨

第 2 次審査における主論文の内容および関連する分野について各方面から試問し、それぞれの確な回答が得られた。本研究成果が示すとおり、申請者は今後腎臓内科の分野における研究者として自立して研究活動を行うことが可能で、高度に専門的な業務に従事するのに十分な学識、研究能力、さらに研究指導能力を有していると考えられた。また、研究過程における倫理性も十分に配慮していると判断した。以上より合格と判定した。